



TITLE:

頭蓋咽頭腫嚢胞液中のCEA様物質 に関する研究

AUTHOR(S):

青木, 道夫; 武内, 重二; 半田, 肇

CITATION:

青木, 道夫 ...[et al]. 頭蓋咽頭腫嚢胞液中のCEA様物質に関する研究. 日本外科宝函 1983, 52(2): 218-231

ISSUE DATE:

1983-03-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/208840>

RIGHT:

臨 床

頭蓋咽頭腫嚢胞液中の CEA 様物質に関する研究

京都大学医学部脳神経外科学教室

青木 道夫, 武内 重二, 半田 肇

〔原稿受付：昭和57年11月12日〕

CEA like Substance in Cystic Fluid of Craniopharyngioma

MICHIO AOKI, JUJI TAKEUCHI and HAHME HANDA

The Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Kyoto University

Carcinoembryonic antigen (CEA), which is one of the colorectal antigens, has not been found in the central nervous diseases except for metastatic brain tumors.

However, we found that the cystic fluid of all craniopharyngioma examined, contained significant amount of CEA.

The amount of CEA differed greatly depending upon the commercially available immunoassay kits (Cis, Roche, Dainabot, and Abbott).

Immunohistochemical study of craniopharyngioma tissue was also incongruous depending upon the different antibodies (Cis, Roche, Dainabot, Abbott).

As four different antibodies react to non-specific cross reacting antigen (NCA) or NCA-2 but not in the same fashion, it was concluded that immunoreactive substance in the cystic fluid of craniopharyngioma was not true CEA, but was most likely to be NCA or NCA-2.

は じ め に

種々の胎児性抗原の研究の発展は, germinal tumor の診断を容易にし, 治療効果の追跡にも応用されるようになった。α-Fetoprotein (AFP), Human Chorionic Gonadotropin (HCG) といった extraembryonic elements の活性を測定する事で, germinoma や種々の teratoma では, かなりの鑑別診断のできる段階の腫瘍マーカーとなっている⁵⁵⁾ これらのマーカーは,

血中よりは髄液中, 髄液中よりは cyst 液中に高濃度に存在している。

現在, 癌化に伴って出現する胎児性蛋白は癌胎児性蛋白と呼称され, AFP, 胎盤性アルカリフォスファターゼ, 癌胎児性抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA) などがある。

われわれは, 中枢神経系疾患において, CEA が診断的価値をもつか否かについて検討を加え, 腫瘍特異性, 治療経過の追跡に役立つかなどを調べた。

Key words: Craniopharyngioma, carcinoembryonic antigen, immunohistochemical study, CEA like substance, non specific cross reacting antigen (NCA).

索引語: 頭蓋咽頭腫, 胎児性癌抗原, 免疫組織染色, CEA 様物質, 非特異的交叉抗原 (NCA).

Present address: The Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto, Japan.

さらに, cyst を形成した脳腫瘍においては, cyst 液中 CEA を測定し, CEA の生物学的意義をも追求した。

対象及び方法

1. 対象と検体について.

当教室の最近経験した中枢神経系疾患150例(頭蓋内原発腫瘍96例, 転移性脳腫瘍18例, 血管性病変14例, 炎症10例), 及び cyst を有した原発性脳腫瘍15例(Yolksac tumor 1例, Astrocytoma 2例, Glioblastoma 1例, Cavernoma 1例, Ependymoma 1例, Craniopharyngioma 6例, 分化型奇型腫1例, malignant teratoma 2例)である。

以上について, 血中, 髄液中, cyst 液中の CEA を, Cis 社 CEA 測定 Kit で測定した. cyst 液は, 手術的に採取し, 遠沈操作を行い, その上清を用いた. 一部 cyst 液の性状で, CEA-free の牛血清を用いて, 希釈測定を行った例もある。

2. cyst 液中 CEA の経時的变化.

2例の cystic craniopharyngioma の cyst 液を, 治療上設置された Ommaya' reservoir system を経皮的に puncture し, 採取し, 測定した. 1例は9ヶ月間, もう1例は6ヶ月に亘った. 液定には Cis 社 Kit を用いた。

3. 組織中 CEA の局所と濃度.

6例の cystic craniopharyngioma の摘出組織切片(formalin-paraffin-treated sections)及び3例の分化型奇型腫切片を Sternberger⁵⁰⁾ による PAP 法で免疫染色を行った. 又, 抗体を Dainabot 社と Abbott 社のものを別々に使用して染色を行ってみた. DAB (3,

3'-diaminobenzidine) は使用せず, AEC (3-amino-9-ethylcarbazole) を使用した. 又, 2例の teratocarcinoma も, 免疫染色を行った。

4. 組織培養での CEA 産生.

cystic craniopharyngioma の術中摘出細胞 (10^4 /ml) を culture media にて1ヶ月間培養を行った. 第1, 第2, 第4週目に Dainabot 社 測定 Kit で測定した。

5. EIA-CEA 検量線測定による組織重量中 CEA 濃度.

術中採取の cystic craniopharyngioma 3例の組織を, Lowry 法²⁹⁾にて処理し, EIA-CEA Kit を用い 492nm で吸光度測定し, 検量線を求め, 組織中の CEA 濃度を求めた。

6. 各社 Kit を用いて CEA 及び CEA like substances の同定.

Cis, Dainabot, Roche, Abbott 各社 Kit での反応度を調べ, craniopharyngioma の cyst 液中 CEA 値を求め, かつその反応強度を求めた。

成績及び結果

1. 中枢神経系疾患150例において陽性値 (Cis 社, > 10 ng/ml) を示した例は28例 (18.6%) であった. 弱陽性値 (10~20 ng/ml 間) を越える例は Metastatic brain tumor 以外存在しなかった. よって Cis 値では 20 ng/ml 以上を中枢神経系疾患では陽性と判断しようと判定した. Metastatic brain tumor では18例中9例 (50%) が陽性で, 癌性軟膜転移症のものは10例中1例 (10%) が陽性であった. (Fig. 1) (Table 1) 又, 髄液中 CEA 値では癌性軟膜転移症は10例中6例 (60%) と高率で, 診断学的価値の高い事を認めた。

Table 1. CEA in Brain Tumors

(Cis)		
Diseases	positive CEA in serum (> 20 ng/ml)	positive CEA in CSF (> 20 ng/ml)
Astrocytoma	0/17 (0%)	
Glioblastoma	0/15 (0%)	
Neurinoma	0/11 (0%)	
Pituitary adenoma	0/22 (0%)	
Craniopharyngioma	0/6 (0%)	
Meningioma	0/28 (0%)	
Metastatic brain tumors	9/18 (50%)	
Leptomeningeal carcinomatosis	1/10 (10%)	6/10 (60%)

CSF: cerebrospinal fluid

CEA in 150 cases of CNS disease

(Cis)

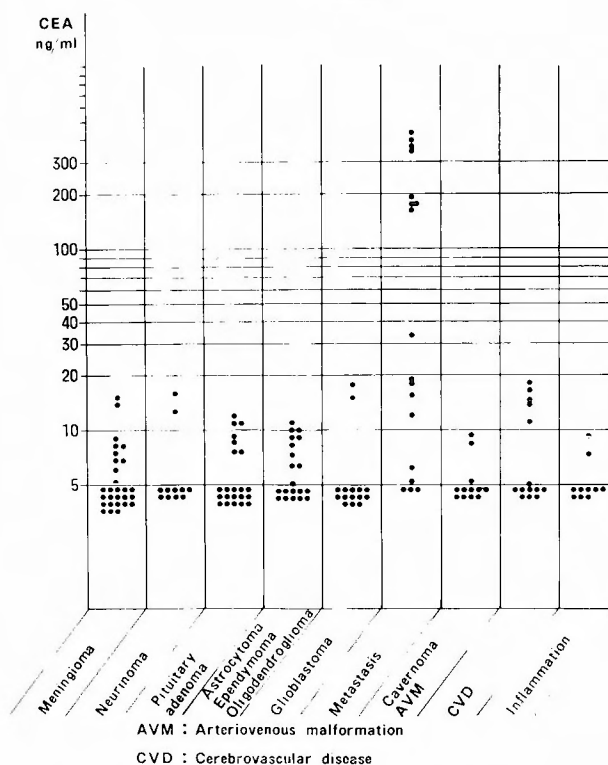


Fig. 1.

次に cyst を有した原発性腫瘍 (Table 2) では 6 例の cystic craniopharyngioma で cyst 液中 CEA 値陽性を認め、さらに 1 例の分化型松果体部奇型腫でも陽性を認めた。未分化型奇型腫では正常値であった。

cystic craniopharyngioma の cyst 液中 CEA 値 136 ng/ml と高値を示した例は血中 CEA 値 12 ng/ml と弱陽性を示した。それ以外は血中 CEA 値は正常であった。

又、分化型奇型腫での髄液中 CEA 値は 28 ng/ml と陽性を示していた。(Table 3)

2. cyst 液中 CEA の経時の変化については、(Fig. 2) に示す如く、9 カ月と 6 カ月に亘り、20 ng/ml 以上の変化を認めた。特に 6 カ月 follow したものは CEA 値の上昇傾向及び、頻回に亘る排液があった。

3. 組織中の CEA の局在と濃度について Immunoperoxidase staining method^{38,39,40)} を用いて染色した結果、craniopharyngioma では Abbott 社の抗 CEA 血清では弱陽性で、Dainabot では cytoplasm

が陽性に染色された (Fig. 3, 4, 5)。又 teratoma における分化型特徴部分である内胚葉部分においては陰性染色の結果であった。この事より craniopharyngioma の一部に Dainabot に sensitive な CEA が存在する事がわかった。又、teratocarcinoma では陰性の免疫染色の所見であった。

4. 組織培養により craniopharyngioma の 1 検体で Dainabot 値 2.5 ng/ml を越える 9.0 ng/ml を示した。(Table 4)、しかし例数が少ないので有意とは断定しえなかった。

5. EIA-CEA 検量線を作製し組織中の CEA 濃度を求めたが、いずれも 10 ng/ml 以下の部分にプロットし、かつ 0.21 µg/g protein, 0.6 µg/g protein, 0.4 µg/g protein と判定した。これは免疫染色の Abbott 社抗体を使用した結果と同じ相関を示し、陰性でかつ、陽性たる染色結果に至らない組織中重量を示す結果であった。(Fig. 6)

6. 最後に各社 kit を用いて craniopharyngioma

Table 2. CEA in cystic fluid of Brain Tumors

(Cis)

Case No	Age	Sex	Diagnosis	CEA in serum	CEA in cystic fluid
1	12 y	Male	York sac tumor	< 5 ng/ml	< 5 ng/ml
2	28 y	Female	Astrocytoma	< 5	< 5
3	37 y	Female	Astrocytoma	8.4	< 5
4	72 y	Male	Cavernoma	< 5	< 5
5	45 y	Female	Glioblastoma	< 5	< 5
6	15 y	Female	Ependymoma	< 5	< 5
7	6 y	Male	Pineal teratoma	7.1	320
8	37 y	Female	Craniopharyngioma	< 5	47
9	68 y	Female	Craniopharyngioma	< 5	136
10	30 y	Female	Craniopharyngioma	< 5	20
11	40 y	Female	Craniopharyngioma	< 5	23.3
12	38 y	Female	Craniopharyngioma	< 5	62
13	21 y	Female	Craniopharyngioma	< 5	20
14	12 y	Male	Teratocarcinoma	< 5	< 5
15	8 y	Male	Teratocarcinoma	< 5	< 5

にみられた CEA が CEA family (Table 5, 6) のどれに該当するのかを検討する目的で反応強度を比較する事で推察を行ってみた。cyst 液中 CEA 値は Cis 値で 2~3 倍, Dainabot 値で 7 倍, Roche 値で 24 倍 Abbott 値で 4 倍であった。これらの事より craniopharyngioma の cyst 液中にみられるものは NCA もしくは NCA-2 と結論されたが、今後は、分子量を測定すべきと考えている。尚、1 例の teratoma に得た高 CEA 値は、例数が少なく CEA-family のいずれか判明しない。免疫染色でも陰性で、悪性部分を持つ例でも陰性であった。CEA 陽性値と免疫染色陽性所見とは、抗体の差異、目的組織の含有の有無などで、並行しないようであった。

考 按

CEA (carcinoembryonic antigen) は1965年にカナ

Table 3. CEA positive in CNS Tumors (cystic fluid)

Craniopharyngioma 6 cases (Cis)

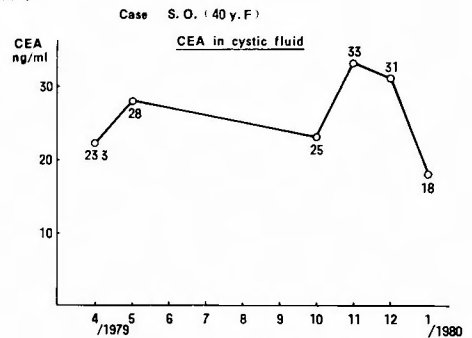
47 ng/ml
136
20
23.3
6.2
20

Pineal Teratoma (well differentiated) 1 case

320 ng/ml (in cerebrospinal fluid, 28)

Case No. 4 and Case No. 6 の経時的変化

Case No 4



Case No 6

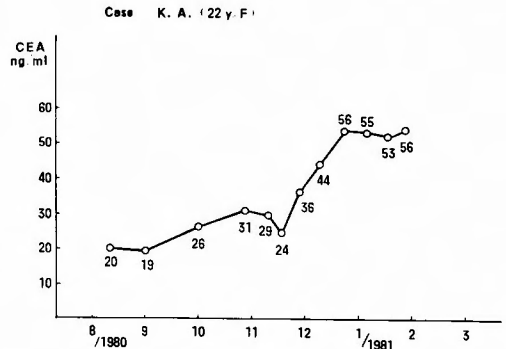
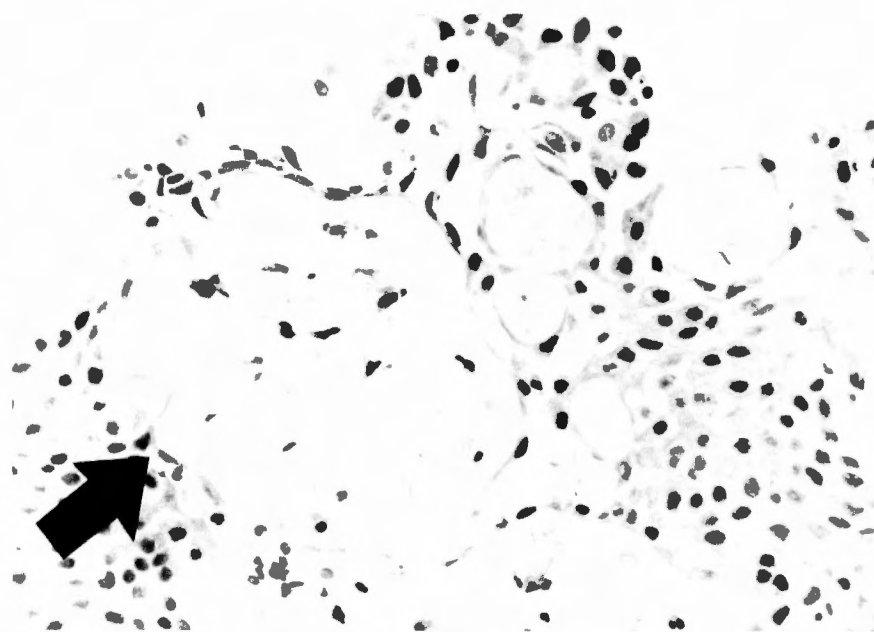


Fig. 2.

×200



H. E. staining

Arrow head indicates hyaline-like degeneration of craniopharyngioma.
Fig. 3. Craniopharyngioma

ダの Gold と Freedman ら^{13,14,26)}によって発見された。CEA は endodermal の組織が癌化すると CEA が産生され、70~90%の陽性率で結腸癌に多い^{43,45,46)}。しかし CEA は必ずしも endodermal 特有のもでなく^{6,35)} 肺癌、甲状腺髄様癌、乳癌、子宮癌、膀胱癌にも認められ、又、正常人の結腸上皮、胸水、腹水^{27,28)}、尿¹⁵⁾、糞便⁵⁸⁾、胎生2~6ヶ月の胎児消化器管腔上皮などに存在する事がわかった。又 CEA 自体が不均一なものとして、類似の関連抗原群として存在する事がこの10年間に判明してきている。しかし現在、臨床的には有用で血中 CEA 測定により、手術や化学療法の治療効果、予後判定、再発予知の指針となっている。

Table 4. CEA in cultural media of Craniopharyngioma (Dainabot, <2.5 ng/ml)

SAMPLE	A	B	C
7 days	0.5	0.6	9.0
14 days	0.5	—	—
—	—	—	—
28 days	0.5	1.2	—

又、体液の一部、つまり胸水、腹水中の CEA も補助診断の一部を担ってきている。

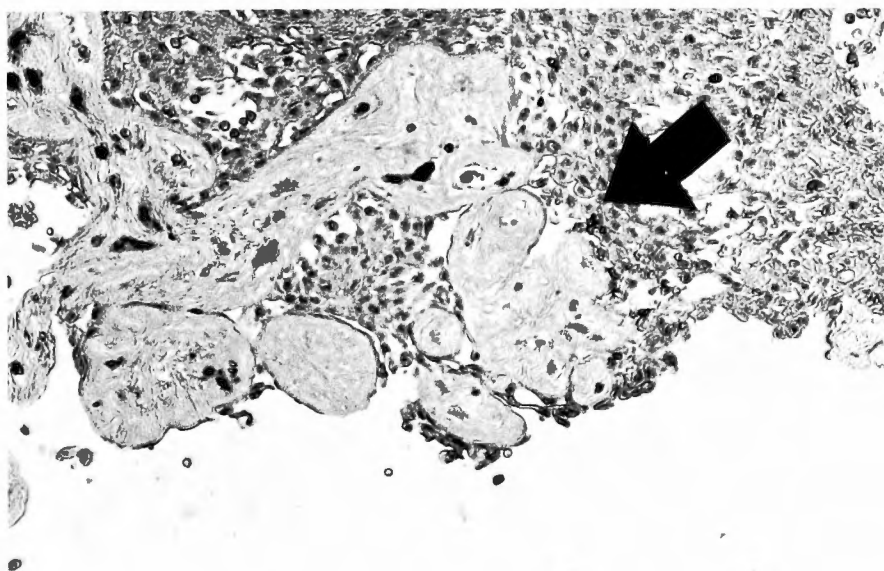
中枢神経系疾患とくに腫瘍においてこの CEA が出現するか否かの検討は Kido, D. K. 1976²⁴⁾、鈴木、1979^{48,51,53)}らがやっている。

鈴木は、脳腫瘍での CEA のスクリーニング中に、血中 CEA 弱陽性を pineal germinoma 1例、Embryonal carcinoma of pineal region 1例に認めている。又転移性脳腫瘍³⁴⁾では高値に出現するので^{16,46)}、診断に有用であるが、髄液中の CEA 測定も^{49,51,52)}、転移性脳腫瘍や癌性軟膜転移症でも有用としている。又、彼は、cyst 液中 CEA 陽性例を興味ある事として報告しているが紹介にとどめている。著者らも、一連の腫瘍マーカーのひとつとして CEA を測定していたが craniopharyngioma の全例に陽性を認めた事に着眼し、検討を加えてきた。

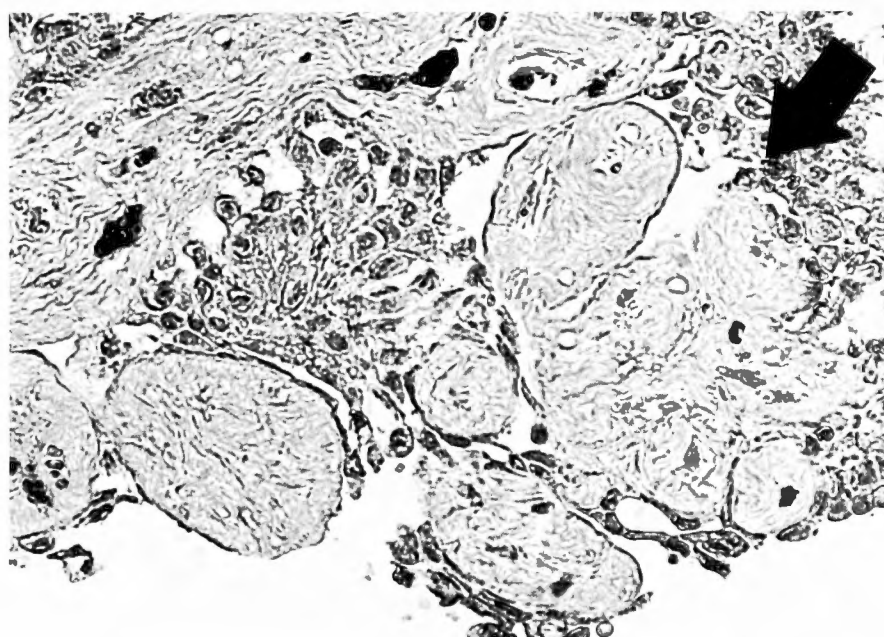
まず CEA について言及し、ついで craniopharyngioma について述べたい。

CEA は、50%飽和硫酸と 0.6 M 以上の、特に、1.0 M の perchloric acid に可溶な、約50%以上の糖を有する糖蛋白を特徴とした acidic glycoprotein である²⁶⁾とされている。

×100



×200



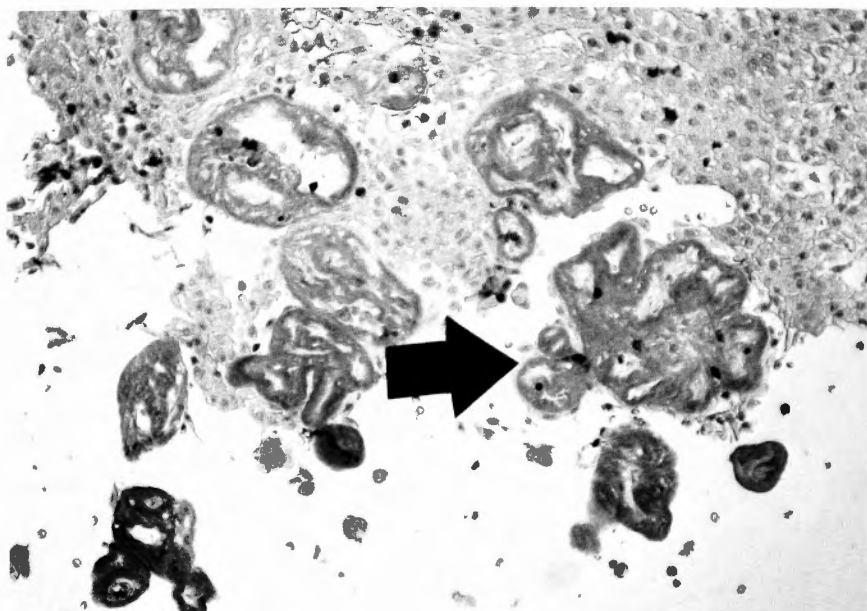
CEA was lightly stained by Abbott-antibody in hyaline-like degeneration of craniopharyngioma.
Arrow head indicates weak positive CEA.

Fig. 4.

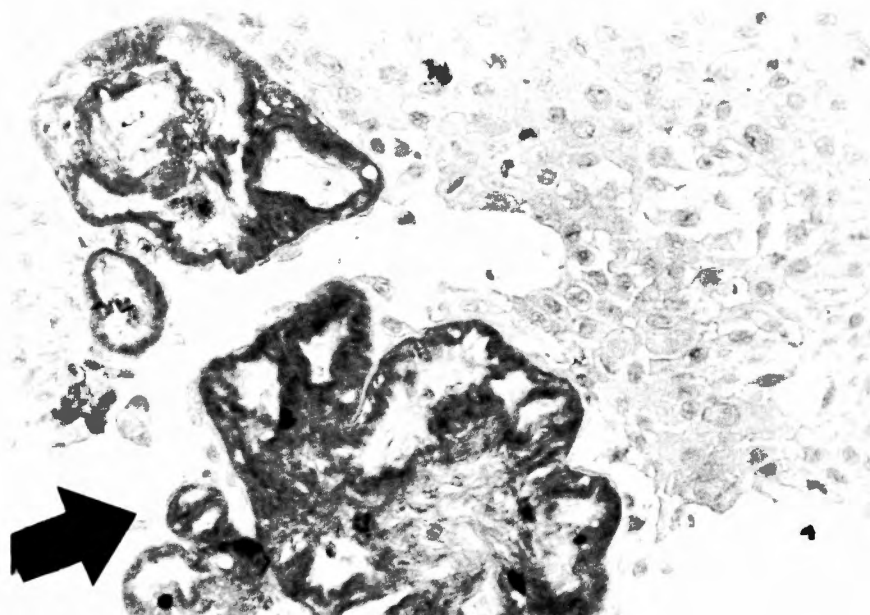
現在、この CEA は分子量が約17万～20万で、沈降定数は 6.9～8.1 S⁽²⁵⁻⁵⁷⁾ で pH 7.0～8.6 での電気泳動では β -globulin 位にある。

ゲル濾過をかけると、通常20万附近に主峰が溶出し、他に5万附近と60万附近に峰をみるという。この事はさらに、pH 2.0～9.0 間で electrophoresis を行うと

×100



×200



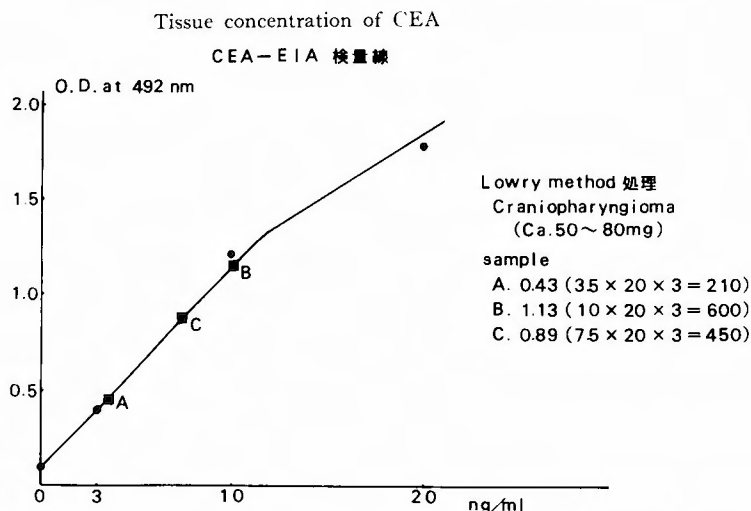
CEA was markedly stained by Dainabot-antibody.
Arrow head indicates strong positive CEA.

Fig. 5.

6つずつ major 及び minor peak がある. 又 Eveleigh は結腸癌抽出液の affinity chromatography 及び DEAE cellulose chromatography²²⁾ にて, 8つの異なる peak を認め, その6つは CEA と同定している.

つまり CEA は均一でない事が判明している. CEA と総称されたものの中に, 結腸癌由来の CEA と免疫学的交叉反応を示す抗原群が発見されてきている.

例えば, 正常の肺, 脾, 白血球顆粒球に認められる



Samples A.B.C. from tissue of craniopharyngioma were assayed CEA in tissue by Lowry method.

But all pieces were under 10 ng/ml.

It was concluded that CEA in tissue of craniopharyngioma was not so enough to assay.

Fig. 6.

分子量 5 万~11 万の、非特異的交叉反応抗原 (non-specific cross reacting antigen, NCA)⁵⁸⁾ や、糞便中^{5,32)}に認められる分子量 15 万の NCA-2⁴⁾ がある。(Table 5).

又、松岡³²⁾らは、NCA-2 とは別の、分子量 2 万~3 万の正常糞便抗原 (normal fecal antigen), NFA-1 及び CEA の分子量に近似の 16 万~17 万という NFA-2、分子量 8 万~9 万の NFCA など報告してい

る。これらを現在では、CEA family⁶¹⁾ とか CEA like substances とか呼ぶが、個々の分離、構造決定は進行中であり、intermolecular そして intramolecular heterogeneity⁵⁹⁾ の関係も、抗原決定期の解明が鍵となっている。

結腸癌由来 CEA の決定基は N-アセチルグルコサミンとアスパラギン酸残基が結合したものが中心的役割を果たしている。

Table 5. Family of CEA isoantigen⁽¹⁾

	MW	detected material	reporter
CEA	160,000-180,000	colorectal cancer	Gold, 1965
NCA	80,000 (50,000-110,000)	normal lung, spleen, granulocyte	von Kleist, 1972
NCA-2	150,000	meconium	Burtin, 1973
fecal NCA	80,000-90,000	meconium	
NFA		normal feces	Matsuoka, 1973 ⁽²⁾
NFA-1	20,000-30,000		
NFA-2	160,000-170,000		
NFCA	80,000-90,000		

MW: molecular weight

NCA: non specific cross reacting antigen

NFA: normal fecal antigen

(1): Vbra, R: Proc. Natl. Acad. Sci, 72; 4602, 1975

(2): Matsuoka: Gann, 64; 203-206, 1973

Table 6. CEA positive in various disease by CEA-Kits.

(serum CEA)

Kit 名	Cis	Dainabot	Roche	Abbott
normal control	2/445 (0.5%)	33/416 (8%)	36/322 (11%)	4/413 (1%)
colorectal cancer	668/914 (74)	127/226 (56)	273/515 (53)	177/454 (39)
gastric cancer	20/39 (51)	188/447 (42)	239/704 (34)	16/52 (31)
pancreatic cancer	129/143 (90)	48/78 (62)	41/65 (63)	19/44 (43)
primary hepatoma	20/31 (65)	60/186 (32)	39/94 (42)	
bile duct cancer	0/1 (0)	26/43 (61)		
lung cancer	218/299 (73)	89/164 (54)	105/199 (53)	68/206 (33)
breast cancer	141/284 (50)	17/71 (24)		27/191 (14)
uterus cancer	1/4 (25)	66/133 (50)	61/191 (32)	10/44 (23)
multiple myeloma	0/4 (0)	—	0/8 (0)	—
leukemia	0/1 (0)	—	4/24 (17)	—
colorectal polyp	26/163 (16)		2/19 (11)	1/39 (3)
gastric polyp	—		4/17 (24)	
ulcerative colitis	142/312 (46)		0/1 (0)	2/25 (8)
acute hepatitis	7/17 (41)	33/128 (26)	11/55 (20)	—
chronic hepatitis	5/20 (25)		—	—
liver cirrhosis	35/83 (42)	32/110 (29)	28/96 (29)	9/22 (41)
gastric ulcer	0/8 (0)	7/28 (29)	—	—
pancreatitis	36/70 (51)		—	—
lung tuberculosis	10/27 (37)		—	5/129 (4)
heavy smoker	14/360 (4)		—	—
pregnancy	93/620 (15)		—	—
正 常 値	<10 ng/ml	<2.5 ng/ml	<5 ng/ml	<5 ng/ml

Reference

村田, 平井, 川原田, Hoffman-La Roche Inc らより集約.

次に CEA の存在様式として, CEA が多量に含まれるのも内胚葉由来の腺癌であるが, 例外もある. 胎児組織では消化器官, 肝及び脾に多く含有されるも, それ以外の臓器では検出されない.

生細胞を蛍光抗体法で染色すると細胞膜が染色されるので, 癌細胞ないし胎児細胞の膜の構成成分として存在するものと考えられるが, 電顕²⁰⁾や ferritin 抗体法などによると, 細胞表面の glycocalyx (糖皮) として存在し, 原形質膜中に強固に組み込まれているものではないようである. 形状としても, 電顕で, 平均 9 × 40 nm の「ねじりアメ状」の粒子で, 長いものでは 100 nm のもあり, 様々である.

CEA 産生腺癌細胞株 HT-29 を用いた免疫電顕法によると, CEA は原形質膜に存在し, AFP などの他の Tumor associating antigen らの存在する部位と, 同じ処にみられたとの報告もある. しかし, 別に固定標本を用いた蛍光抗体法では, 細胞質全体が強く染色されている例が多いので, 細胞質で合成され, 保持されとの考察もある.

次に CEA の測定系として (Table 6) に示す如く,

現在 4 種が臨床的に用いられている. 主として Radioimmunoassay^{35,36)}, RIA による 3 種, 及び Enzymeimmunoassay, EIA による 1 種である. CEA 自体, AFP の如き血清蛋白としての性格はなく, 癌組織内の CEA に比べ, 血中の CEA は微量で, より高感度の Kit が望まれている. CEA Kit を紹介すると,

- (A) Cis. 仏製. double antibody 法³⁷⁾. (Egan¹⁰⁾).
- (B) Dainabot. 日本製. sandwich 法³³⁾. (平井⁴⁰⁾).
- (C) Roche. 米製. z-gel 法. (Hansen¹⁹⁾).
- (D) Abbott. 1971年, Weeman らによって開発された EIA を応用. sandwich-EIA 法.

各 kit での結果をみると, colorectal cancer での陽性率は Cis > Dainabot > Roche > Abbott の順で高いが, 発現する疾患で様々で, 全く陰性をとるものもある. 疾患特異性がみられる. この事は各 Kit の CEA 標品間に差があり, 純粋な CEA が規格統一されていない現状をさし, 均一なかつ統一された CEA 測定系が望まれる. 各々の Kit の特徴と測定しているとされるものは, (Table 7) のごとく

- (A) Cis. これは perchloric acid (PCA) で除蛋白さ

Table 7. CEA of No. 6 case of craniopharyngioma measured by various kits.

No. 6 case (22 y. F.)

Name of Kit	CEA value	upper limit	CEA and CEA like substances			
			weak ---- middle ---- strong * (reaction)			
Cis	31 ng/ml 20 ng/ml	< 10 ng/ml	NCA	NCA-2	NFA-2 NFA-1	CEA (CEA-M)
Dainabot	17.9 ng/ml 17.3 ng/ml	< 2.5 ng/ml	-	-	NCA-2 (CEA-H) NFA-1 (CEA-T) NFA-2 (CEA-M)	CEA (CEA-T) (CEA-WHO)
Roche	116.0 ng/ml 123.0 ng/ml	< 5 ng/ml	-	-	NCA-2	NFA-1 CEA (CEA-H) NFA-2
Abbott	21.8 ng/ml	< 5 ng/ml	NCA	CEA	NCA-2	NFA-2 NFA-1

*: Reaction order assembled by referring to
Matsuoka 1982 and Mori 1976.

Four different antibodies reacted variously CEA and CEA like substances (non specific cross reacting antigen; NCA, normal fecal antigen; NFA et al.) Roche and Dainabot antigens reacted strongly, so, it was considerable that CEA of cystic fluid of craniopharyngioma might be NCA-2 or NCA.

れず、CEA の10⁶倍の蛋白を含有したまま測定され、assay 系が干渉され高値を示す。CEA, NFA-1 が強反応、NCA は弱反応に反応し、前2者により強い抗体活性をもった抗 CEA 血清を使用している。

(B) Dainabot. PCA 処理が不要。125I 標識抗体を用いる。CEA と交叉反応を示す物質がすべて CEA として測定されるも NCA-2, NFA-1 により強反応。

(C) Roche. PCA 可溶成分を分画。125I 標識抗原を用いる competitive binding より測定する。NCA-2, NFA-1 により強反応を示す。

(D) Abbott. NFA-1, NCA-2 などにより強反応。よって、各 Kit での測定結果をみることで、CEA family のどの抗原を detect しているかの指標となる。

さて、craniopharyngioma とトルコ鞍上、ときにトルコ鞍内に発生し^{12,23,36)}、多くは嚢腫性で、頭蓋内原発性脳腫瘍の5%の頻度である。下垂体又は下垂体柄と密接な関連を示し、histological には epidermoid cyst あるいは adamantinoma と類似の組織像を呈している。よってその nomenclature にも変遷があり、pituitary adamantinoma⁴⁴⁾、Rathke pouch tumor⁴²⁾、hypophyseal duct tumor⁹⁾、suprasellar cyst、cranio-buccal cyst、ameloblastoma など、組織発生学的立場よりの synonym が存在する。

この腫瘍の発生病理には次の2説がある。

1. Erdheim の説¹⁾

彼は、下垂体、下垂体柄、漏斗部を詳細に調べた結果、島状に squamous epithelium の細胞塊 (1860年に Luschka³¹⁾ が下垂体前葉に認めている。)を発見し、これは下垂体発生途中につくられる hypophyseal duct (ductus craniopharyngeus) の遺残細胞と考え、この細胞塊と craniopharyngioma の発生部位の一致より、craniopharyngioma はこの様な細胞塊に由来すると考えた。尚、craniopharyngioma たる名称は Cushing と Bailey によって与えられた。

2. Carnicael らの説⁷⁾

Grinker¹⁸⁾、Biggart²⁾、Hunter²¹⁾、Kernohan、Sayre などがある。彼らは、この腫瘍の由来をはじめより、腫瘍発生傾向をもつ下垂体細胞であるとした。

どちらの説が妥当かは現在も詳細な検討^{54,7,15,30)} がなされ結論を得ていないが、口腔由来のものと考えられる。(後葉、つまり神経下垂体に除外する。)即ち、Rathke' pouch が 2~3 mm の胎生第3週の頃、Stomodeum の上壁窩として認められ、口腔と前腸を区分する buccopharyngeal membrane に接した広義の「口腔内」に存在するからである。

処で、Bruni³⁾ は、下垂体は一部には endodermal の性質をもつ構成成分が存在すると提唱している。

Oropharynx の上壁に発生出現する4つの diverticula を認めるが、これらは

- (1) Woerdeman の Varraum. 又は cavita anteriore.
- (2) Rathke' pouch.

Table 8. Congenital Brain Tumors

			CEA			AFP			HCG		
			plasma	CSF	cyst	plasma	CSF	cyst	plasma	CSF	cyst
germinal tumor	teratoma	well differentiated teratoma		+	++	+	-	+	-	-	
		teratocarcinoma									
		choriocarcinoma							++	+	
		embryonal carcinoma				+	+		+	+	
		yolk sak tumor (endodermal sinus tumor)				++	++	+++	+	++	+++
	germinoma		-				-		+	±	
		craniopharyngioma			-	+	+	-	-	-	-

(3) the diverticolo medio.

(4) Scessel' pouch. (以上, Atwell¹⁾)

と呼称されるが, (1)と(2)は pharyngeal membrane より前方にあり, ectoderm に属し, (3), (4)は endo-derm に属すとしている.

よって発生的に前腸, Scessel' pouch, notochord, premandibular 原基などが近接した状態では胚葉的に迷入する可能性は大といえる^{27,60,47)}.

Cambell は cranial neural crest と oral ectoderm は, のちに下垂体柄の軟膜の environment を形成するか, もし他の minor abnormality で, stomodeal diverticla を形成する途上, pharyngeal membrane の細胞が包入されると, 後に adamantinoma が発生してくる状態になるという⁶⁾.

つまり craniopharyngioma はその由来に, endo-derm 由来成分が部分的に存在しうると考えられる.

以上の事と結果を検討してみる事とする.

著者らは頭蓋内原 発腫瘍, とくに cystic craniopharyngioma 6例全例及び分化型奇型腫に cyst 液中 CEA 陽性を認めた. 又, cyst 液中に高値で血中値は正常の事より, 他の腫瘍マーカーである AFP, HCG と同様の傾向を有し, 持続的に cyst 液中に産生されると考えられる. (Table 8). 血清蛋白としての行動がない為, cyst 液を検索しなければならぬ事が難点であろう. 長期に至る経過観察でも cyst 液中 CEA は陽性で, 頻回排便を要すれば, 更に高値になる傾向を認めている. この事は cyst 液が組織の崩壊によるものよりも産生というものに依る可能性を示唆する. しかし組織中の CEA を陽性に認めるには 3.0×5.0 μg /g protein は少なくとも含有されなければならない¹⁷⁾のであるが, 免疫染色をしていると抗体により種々で, Abbott (EIA 系) では淡染したのみで, Dainabot で

は判然と染色した. この事は Dainabot 抗体使用したものが染色したのは CEA か, 寧ろ, NCA や NCA-2 といった CEA like substance である事を示している. 分化型奇型腫としては例が少なく, 今後の検討を要する. 組織培養を craniopharyngioma で行ってみた処, 1 検体で高値を認めた. craniopharyngioma は組織培養は長期に至って培養する事は難しく, 結論は問題であろうが, 少なくとも 1 検体で陽性を得た事は産生されつつある CEA と考えたい. 術中に得られた組織を PCA 処理し, 希釈し, EIA-CEA 検量線を用いて組織中の CEA 量を測定したが 3.0 μg /g protein 以下であった. この事は Abbott で染色した結果に準ずると考えられる. Dainabot の抗体で測定する必要もあると考えている.

CEA か NCA か NCA-2 かといった反応強度を検討した結果では, 各々の Kit が測定しうる CEA like substance と測定値をみると craniopharyngioma では Dainabot や Roche に強反応を示す NCA-2 もしくは NCA と考えられる. 分子量として CEA に近い NCA-2 か 8 万の NCA かは未定であるが分子量よりも, 果たして内胚葉由来のものであるかの検討が興味深く, 奇型腫の未分化型及び悪性化したものの CEA like substance の陽性出現率及び組織内の検討, craniopharyngioma のものと同一か否かといった事が追求されるべきであろう. 腫瘍マーカーとして CEA が頭蓋内原発腫瘍にどう存在するかの追求が craniopharyngioma の発生及び teratoma の分化に発展させた事は興味ある事である.

結 語

中枢神経系疾患の血中, 髄液中, cyst 液中の CEA を測定し, craniopharyngioma 及び teratoma の cyst 液中の CEA 高値を認めた.

次に craniopharyngioma の cyst 液及び teratoma の組織中 CEA について、発生学的な視点から検討を加え、一連の検討実験を行った。

1. 150例の中脳神経系疾患及び cyst を有した原発性脳腫瘍15例について血中、髄液中、cyst 液中の CEA を測定し、craniopharyngioma の全例及び分化型奇型腫の1例に cyst 液中 CEA 陽性を認めた。
血中 CEA は転移性脳腫瘍は高値を認めるも、他においては Cis 値、20 ng/ml 以下であった。
2. craniopharyngioma の2例において、術中に設置された Ommaya' reservoir により、9カ月及び6カ月に亘り、2例とも Cis 値、20 ng/ml 以上で変化していた。
3. craniopharyngioma 6例と分化型奇型腫1例において、組織切片を作製し、酵素免疫染色を行った。Dainabot を抗体として使用したものに、組織内に強染を認めた。奇型腫においては陰性であった。
4. 組織培養で craniopharyngioma の一部に Dainabot 値 9.0 ng/ml の陽性結果を得た。
5. 組織重量中の CEA 濃度を CEA-EIA 法にて検量線を作製し、組織中の濃度を求めたが、Abbott では、組織が濃染される程の重量は見出されなかった。
6. しかしこの事柄により、craniopharyngioma での CEA は Dainabot, Roche に感受性の高い NCA か NCA-2 であることが各 Kit での測定結果などから推定された。
7. 内胚葉由来の CEA か NCA か NCA-2 かは今後の検討、及び teratoma (malignant も含んだ広義の意味での) の症例をも重ねて検討すべきであろう。現時点で craniopharyngioma は endodermal の構成成分をもっていると考えられる。

本論文の要旨の一部は第39回、日本癌学会総会及び第22回、日本神経病理学会にて報告した。

Reference

- 1) Atwell WJ: The Development of the hypophysis cerebri in Man. with special Reference to the pars tuberalis. The American Journal of Anatomy vol 37. No. 1: 159-193; The development of the hypophysis cerebri of the rabbit. Am J Anat vol 24: 271-337, 1918.
- 2) Biggart JH: Pathology of the Nervous System. A students' Introduction Ed. 2. Baltimore, Williams and Wilkins Company, 1949.
- 3) Bruni AC: Sullo sviluppo del lobo. ghiandola dell' ipofisnagli Ammioni. Internat. Monatschr. f. Anat. u. Physiol., Bd. 31. 1916.
- 4) Burtin P, Chavanel G, et al: Characterization of second normal antigen that cross-reacts CEA. J Immunol 111: 1926-1928, 1973.
- 5) Burtin P, Roubertie P, et al: 24th Annual Colloquium of "Protides of the Biological Fluids" Brugge, 1976.
- 6) Cambell JB: Craniobuccal origin, signs, and Treatment of craniopharyngiomas. Surg. Gynecol. and Obstetrics: 183-191, 1960.
- 7) Carmichael HT: Squamous Epithelial Nests in the Hypophysis Cerebri. Arch Neurol and Psychiat 26: 966-975, 1931.
- 8) Cootanza ME, Das S, et al: Carcinoembryonic antigen Report of a screening study. Cancer 33: 583-590, 1974.
- 9) Duffy WC: Hypophyseal duct tumors: A report of three cases and a case of cyst of Rathkes' pouch.
- 10) Egan ML: Radioimmunoassay of carcinoembryonic antigen. Immunochem 9: 289-299, 1972.
- 11) Erdheim J: Über Hypophysengangs geschwulste und Hirncholesteatome. Sitzber Akad Wiss Vienna 113: 537-726, 1904.
- 12) Fitz CR, Wortzman G, et al: Computed tomography in craniopharyngioma Radiology 127: 687-691, 1978.
- 13) Gold P and Freedman SO: Demonstration of tumor specific antigens in human colonic carcinoma by immunological tolerance and absorption technique. J Exp Med 121: 439-462, 1965.
- 14) Gold P and Freedman SO: Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. J Exp Med 122: 467-481, 1965.
- 15) Goldberg GM and Eshbaugh DE: Squamous cell nests of the pituitary gland as related to the origin of craniopharyngiomas. Archives of Pathology vol 70: 293-299, 1960.
- 16) Goldenberg DM: Clinical studies of tumor localization with radioantibodies to carcinoembryonic antigen (CEA). Proc Am Assoc Cancer Res 19: 25, 1978.
- 17) Goldenberg DM: Immunocytochemical detection of carcinoembryonic antigen in conventional histopathology specimens. Cancer 42: 1546-1553, 1978.
- 18) Grinker RR and Bucy PC: Neurology Ed. 4. Springfield, III, Charles C. Thomas p.p 484-488, 1949.
- 19) Hansen HJ, Lance KP, et al: Demonstration of an ion sensitive antigenic site on carcinoem-

- bryonic antigen using zirconyl phosphate gel. Clin Res **19**: 143 (abst.), 1971.
- 20) Herberman RB, Aoki T, et al: Location by immunoelectron microscopy of carcinoembryonic antigen on cultured adenocarcinoma cells. J Natl Cancer Inst **55**: 797-799, 1975.
 - 21) Hunter IJ: Squamous metaplasia of cells of cells of the anterior pituitary gland. J. Path. Bact. vol LXIX: 141-145, 1955.
 - 22) Ichiki AT, Wenzel KL, et al: Immunochemical studies of carcinoembryonic antigen (CEA) variants. Brit J Cancer **33**: 273-278, 1976.
 - 23) Kahn EA, Gosch HH, et al: Forty-five years experience with the craniopharyngiomas. Surg. Neurol **1**: 5-12, 1973.
 - 24) Kido DK, B J Haverback BJ, et al: Carcinoembryonic antigen in patients with untreated central nervous system tumors. Bulletin Los Angeles Neurological Societies **41**: 47-54, 1976.
 - 25) Kosaki G, Yamamoto T: Heterogeneity of carcinoembryonic antigen. I. concanavalin A-reactive and-nonreactive CEA. Ann N Y Acad Sci **259**: 366-376, 1975.
 - 26) Krupey J, Gold P, et al: Purification and characterization of carcinoembryonic antigens of the human digestive system. Nature **215**: 67-68, 1967.
 - 27) Levy BM: The origin of the teeth in Ambystoma Punctatum. Oral Surgery vol **10**: 987-992, 1957.
 - 28) Lowenstein MS: CEA assay of ascites and pleural effusions-an adjunct to cytology in the detection of malignancy. Clin Res **24**: 378A.
 - 29) Lowry OH, Rosebrough NJ, et al: Protein, measurement with the folin phenol reagent. J Biol Chem **193**: 265-275, 1951.
 - 30) Luse SA and Kernohan JW: Squamous cell nests of the pituitary gland. Cancer **8**: 623-628, 1955.
 - 31) Lushka H: Hirnabang und die Steissdruse des menschen Berlin P. 43. , 1860.
 - 32) Matsuoka Y: Presence of antigen related to the carcinoembryonic antigen in faces of normal adults. Gann **64**: 203-206, 1973.
 - 33) Mcphersou TA, Band PR et al: Carcinoembryonic antigen (CEA): Comparison of the Farr and Solidphase methods for detection of CEA. Int J Cancer **12**: 42-54, 1973.
 - 34) Miyake E: Carcinoembryonic antigen (CEA) levies in patients with brain tumors. Acta Neurochirurgica **46**: 53-57, 1979.
 - 35) Moore TL, Kupchik HZ, et al: Carcinoembryonic Antigen Assay in cancer of the colon and pancreas and Other Digestive Tract Disorders. Am J Dis **16**: 1-7, 1971.
 - 36) 森 惟明: 頭蓋咽頭腫の治療. Arch Jap Chir **48** (3): 259-260, 1979.
 - 37) 村田健二郎, 藤原初雄, 他: CEA (Carcinoembryonic antigen). 癌の臨床 **25**: 107-114, 1979.
 - 38) Nakane PK: Enzyme-Labelled antibodies for light and electron microscopic localization of antigens. Journal of Histochem. and Cytochem. vol 14: 789-791, 1966.
 - 39) Nakane PK: Enzyme-Labelled Antibodies: preparation and application for the localization of antigens. Journal of Histochem. and Cytochem. vol 14 No **12**: 929-9331, 1966.
 - 40) Nakane PK: Simultaneous localization of multiple tissue antigens using the peroxidase-labelled antibody method: A study on pituitary glands of the rat. Journal of Histochem. and Cytochem vol 16 No **9**: 557-560, 1968.
 - 41) 西 信三, 平井秀松: CEA (Carcinoembryonic antigen) の測定法. 臨床病理, 特集第25号: 55-67, 1976.
 - 42) Northfield DWC: Rathke's pouch tumors. Brain **80**: 293-312, 1957.
 - 43) Olson ME: Infiltration of the leptomeninges by systemic cancer. A clinical and pathologic study. Arch Neurol **30**: 122-137, 1974.
 - 44) Peet MM: Pituitary adamantinomas. Report three cases Arch Surg **15**: 892-854, 1927.
 - 45) Ravry M: Usefulness of serial serum carcinoembryonic antigen (CEA) Determinations during anticancer therapy or Long-term follow up Gastrointestinal carcinoma. Cancer vol 34. No. **4**: 1230-1234, 1974.
 - 46) Reynoso G: Carcinoembryonic antigen in patients with different cancer. JAMA **220**: 361-365, 1972.
 - 47) Sellman S: Some experiments on the determination of the laval teeth in ambystoma mexicanum. Odontol Tidskr **54**: 1-128, 1964.
 - 48) Sntzer LS: Cerebral Metastasis and carcinoembryonic antigen in CSF. N Engl J Med **293**: 1101, 1975(letter).
 - 49) Stephen H: Carcinoembryonic antigen in cerebrospinal fluid of adult brain-tumor patients. J Neurosurgery **53**: 627-632, 1980.
 - 50) Sternberger LA, Cuculis JJ: Method for enzymatic intensification of the immunocytochemical reaction without use of labeled antibodies. J Histochem Cytochem **17**: 190, 1969.
 - 51) 鈴木康夫: 頭蓋内腫瘍における血漿中, 髄液中, および痰胞液中 carcinoembryonic antigen の臨床的意義について. Neurol Med Chir (Tokyo) **19**: 1095-1105, 1979.
 - 52) 鈴木康夫: 頭蓋内腫瘍患者の髄液中 CEA 医学のあゆみ, 第113巻, 第8号, 475-477, 1980.
 - 53) Suzuki Y: Carcinoembryonic antigen in pati-

- ents with intracranial tumors. *J Neurosurgery* **53**: 355-360, 1980.
- 54) Svolos DG: Craniopharyngiomas. *Acta. Chirurgica Scand.*, Supplementum 403, 5. 1969.
- 55) 武内重二, 他: 頭蓋内 germ cell tumor における血中 AFP および HCG の診断学的意義について. *Neurol Med Chir (Tokyo)* **20**: 1197-1202, 1980.
- 56) Thomson DMP, Krupey J, et al: The Radioimmunoassay of circulating carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *Proc Natl Acad Sci* **64**: 161-167, 1969.
- 57) von Kleist S and Burtin P: Isolation of a fetal antigen from human colonic tumors. *Cancer Research* **29**: 1961-1964, 1969.
- 58) von Kleist S, Chavanel G, et al: Identification of an antigen from tissue that cross-reacts with carcinoembryonic antigen. *Proc Natl Acad Sci USA* **69**: 2492-2494, 1972.
- 59) Vrba R, Alpert E, et al: Immunological heterogeneity of serum carcinoembryonic antigen (CEA). *Immunochemistry* **13**: 87-89, 1976.
- 60) Wilde CE: The Urodele Neuroepithelium. I. The Differentiation in Vitro of the Cranial Neural Crest. *J Exper Zool* **130**: 573-595, 1955.